

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

THESE

N°

8

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

par

Aron PRESS

né le 14 février 1913 à Jérusalem (Palestine)

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

**Contribution à l'étude
de la symptomatologie et du
traitement de la Thrombopénie
aiguë**

TRAVAIL

de la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine (Professeur LÉVY-SOLAL) et du Centre National de Transfusion à l'Hôpital Saint-Antoine (Docteur Arnault TZANCK, Médecin des Hôpitaux, Directeur; Docteur M. SUREAU, Professeur Agrégé Directeur adjoint).

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

par

Aron PRESS

né le 14 février 1913 à Jérusalem (Palestine)

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale de Paris

**Contribution à l'étude
de la symptomatologie et du
traitement de la Thrombopénie
aiguë**

TRAVAIL

de la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine (Professeur LEVY-SOLAL) et du Centre National de Transfusion à l'Hôpital Saint-Antoine (Docteur Arnault TZANCK, Médecin des Hôpitaux, Directeur; Docteur M. SUREAU, Professeur Agrégé Directeur adjoint).

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT

48, rue Boissonade

LE DOYEN..... TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VAL- LERY - RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI. FIESSINGER. LOEPER. RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux ..	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE. CUNEO. GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
Clinique d'accouchements	CHEVASSU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HARVIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	TROISIER
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique de neuro-chirurgie	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale	CIOVIS VINCENT.
Professeurs sans chaire	HAZARD MULON. OLIVIER. SANNIE. VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie
 BOULANGER ... Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (ROGER). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale..
 DEGRETZ (H.).. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-
 BRENTANO Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 Mlle GAUTHIER-
 VILLARS. Anatomie pathologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE. Parasitologie
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE .
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ..
DONZELOT
DUVOIR Clinique médicale.
GASTINEL
HUGUENIN
LAROCHÉ (Guy)
LIAN
MOREAU
PIEDELIEVRE .
SEZARY

MM.
BASSET
BROcq
CADENAT
GATELLIER ...
DE GAUDART Clinique chirurgicale.
D'ALLAINES
LEVEUF
MOULONGUET .
MOURE
QUENU

MM.
ECALLE
METZGER Clinique obstétricale.
PORTES
VIGNES

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEROUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de ma grande affection.

A MA SŒUR ET A MON FRERE

En témoignage de ma vive affection.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

Accoucheur de l'Hôpital Saint-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARNAULT TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Directeur du Centre National de Transfusion
Chevalier de la Légion d'Honneur

Avec notre hommage et notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. SUREAU

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Accoucheur des Hôpitaux
Directeur adjoint du Centre National de Transfusion
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRE DREYFUSS

Chef de Laboratoire du Centre National
de Transfusion

Avec notre gratitude profondément émue pour la sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner et pour ses conseils qui demeureront toujours pour nous un guide précieux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE STRASBOURG

MONSIEUR LE PROFESSEUR LERICHE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AMBARD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR MERKLEN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR NICLOUX.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BOÛIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR ARON.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUMPT.
MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT
DE MEDECINE COLONIALE DE PARIS

CHAPITRE PREMIER

LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE ET LE ROLE DES PLAQUETTES

Pour bien comprendre l'intérêt du sujet de notre travail, nous estimons utile d'analyser d'abord la physiologie de l'hémostase.

L'hémostase comporte trois temps :

- 1) *Le temps pariétal.*
- 2) *Le temps thrombocytaire.*
- 3) *Le temps plasmatique.*

La paroi endothéliale des vaisseaux est formée de cellules dont la face tournée vers la lumière vasculaire possède une charge électrique négative. Dans le vaisseau circule le sang : 1° la partie liquide ou plasma qui ne mouille pas l'endothélium, et 2° en suspension dans le plasma la partie solide ou cruor. Le cruor comprend les hématies qui sont réunies en pile et occupent la partie centrale périaxiale du vaisseau.

Entre cette colonne d'hématies et l'endothélium un manchon occupé par les leucocytes, en très petit nombre, relativement, mais surtout par les plaquettes. Les plaquettes ont elles-mêmes une charge électrique négative, ce qui fait qu'elles se repoussent les unes les autres et qu'elles sont repoussées par l'endothélium, si bien qu'elles constituent entre hématies et paroi un manchon mobile, une espèce de roulement à billes cylindriques, autrement dit, une paroi circulante qui double la paroi fixe.

Lorsqu'un vaisseau est blessé, l'hémostase s'accomplit par un rythme à trois temps :

I. — Temps pariétal.

D'abord le vaisseau blessé se contracte, son calibre diminue, les lèvres de la plaie tendent à se rapprocher, la circulation est ralentie, les éléments qui se mouvaient avec rapidité à l'intérieur du vaisseau ne se déplacent plus que lentement, ils demeurent quelque temps au contact de la plaie vasculaire (Crogh).

Ainsi, le premier temps de l'hémostase, le temps pariétal, pare aux premiers effets de l'hémorragie par la vaso-construction et la diminution du calibre de la plaie, il prépare le second temps, en ralentissant la vitesse de circulation des éléments du curor, et en les maintenant au contact des lèvres de la plaie du vaisseau.

II. — Temps thrombocytaire.

Au contact de la plaie vasculaire, se trouvent les

plaquettes qui étaient immédiatement sous-jacentes, les plaquettes dont la charge électrique est normalement assez faible et négative, sont attirées par la section des cellules endothéliales, qui, elle, possède une charge positive (à l'opposé de la surface de ces mêmes cellules tournées vers la lumière du vaisseau), les plaquettes attirées vont se coller sur la surface de section et perdant leur propre charge, pour prendre une charge positive, elles vont attirer les plaquettes plus lointaines qui vont s'agglutiner à elles. Ainsi, de proche en proche, va se former le « thrombus blanc » de Hayem.

En s'agglutinant, ces plaquettes vont éclater et libérer les ferments qu'elles contiennent, ferments thromboplastiques.

Ainsi préparé par le premier temps de l'hémostase, le second temps, temps thrombocytaire, va opposer une nouvelle barrière à l'hémorragie et la libération des ferments thromboplastiques, préparer le troisième temps de l'hémostase, le temps plasmatique.

III. — Temps plasmatique.

Le plasma va se trouver au contact de la surface anfructueuse du thrombus blanc, formé par l'agglutination des plaquettes, surface dont, rappelons-le, la charge est maintenant positive et, par conséquent, mouillable par le plasma, mais encore, cette surface est parsemée des ferments thromboplastiques, ces ferments vont déclencher la coagulation proprement dite, coagulation qui va opposer une barrière solide

et définitive à l'hémorragie. « La coagulation est le verrou de sûreté de l'hémorragie » (Tzanck et Dreyfuss).

* Ce n'est pas à dire que la coagulation ne puisse, dans certains cas, se produire sans l'intervention des plaquettes. Un fait du moins est certain, c'est que la présence de plaquettes nombreuses et lysées accélère la coagulation d'une façon prodigieuse et au fond, c'est la seule chose qui importe au point de vue clinique.

En résumé, préparée par le temps thrombocytaire de l'hémostase, la coagulation, temps plasmatique, oppose une barrière définitive à l'hémorragie.

Dans notre étude, c'est le temps thrombocytaire qui nous intéresse, nous allons donc l'analyser en détail.

Le temps thrombocytaire comporte deux éléments : l'un qualitatif, et l'autre quantitatif.

Etude qualitative des plaquettes

a) La morphologie des plaquettes.

Dans le sang circulant, il y a trois sortes de plaquettes :

1° *Le thrombocytochrome*, cellule qui engendre les plaquettes mais qui ne se trouve que très inconstamment dans le sang circulant et, on peut le dire, jamais dans l'état normal. C'est un élément de grande taille, 7-10 mm. de diamètre, dont les contours sont indécis et se moulent sur les éléments voisins, le cytoplasme est faiblement basophile, au centre existe un amas

important de granulations azurophiles qui constituent une espèce de noyaux rudimentaires à contours irréguliers.

2° *Les Cladocytes* constituent au contraire la majorité des éléments thrombocytaires du sang chez l'individu normal. Elles sont caractérisées par leur petite taille, par leur cytoplasme ou hyalomère à limites indistinctes, très fréquemment étirées en prolongements filiformes qui ont souvent plusieurs fois la longueur de tout l'élément. Sur les frottis ces prolongements vont souvent adhérer aux éléments voisins, hématies, leucocytes, mais, quand l'élément est relativement isolé dans un frottis, ces prolongements peuvent manquer, le contour du cytoplasme n'en est pas moins caractéristique par le peu de netteté de sa limite soulignée par une zone faiblement basophile et surtout on reconnaît le cladocyte à un dernier caractère, la disposition de grains azurophiles ou chromomère. Le chromomère du cladocyte forme une masse agglomérée qui présente une forte affinité tinctoriale, parfois même cette masse consiste en quelques taches picnotiques unies les unes aux autres. La masse compacte du chromomère se trouve le plus souvent au centre de l'élément. En somme l'hyalomère du cladocyte possède une tendance centrifuge, et le chromomère une tendance centripète.

3° *L'hyménocyte* est plus grand que le cladocyte; 5-6 mm., parfois bien davantage. Son caractère essentiel est de posséder une membrane azurophile, cette membrane entoure l'élément, c'est la règle, dans quel-

ques cas il y a en dehors d'elle une très mince couche de cytoplasme. Le chromomère de l'hyménocyte est dispersé au contraire du précédent. Il ne forme pas une grosse tache sombre, mais une série de petits points séparés les uns des autres. Parfois dans les éléments jeunes encore voisins des thrombocyto blasts il existe un amas de grains duquel commencent de se séparer les granulations qui vont devenir distinctes. Il semble qu'à mesure que les éléments vieillissent, les grains deviennent de plus en plus rares, les éléments tout à fait âgés n'en contiennent plus que quelques-uns.

b) L'équilibre thrombocytaire.

Chez l'homme normal, il n'y a pas de thrombocyto blasts dans le sang, il y a 70 à 80 0/0 de cladocytes, 20 à 30 0/0 d'hyménocytes. Chez la femme, la formule est la même entre les règles, mais peu de jours avant la survenue de celles-ci, parfois la veille, les hyménocytes deviennent la majorité, cette poussée hyménocytaire dure quelques heures ou quelques jours, elle s'atténue à la fin des règles et fait place à ce moment à un équilibre caractérisé au contraire par une trop faible proportion d'hyménocytes (moins de 10 0/0). (Voir plus loin les modifications du nombre des plaquettes pendant cette période.)

Pendant la grossesse, des phénomènes absolument comparables se produisent, à ceci près que la poussée hyménocytaire se produit éventuellement pendant les dernières semaines, et qu'elle cesse soit au début du travail, soit au moment de l'expulsion, pour faire

place à un équilibre inverse, cet équilibre atteint son maximum entre le 6^e et le 11^e jour de l'accouchement. Notons ici que la persistance d'une hyménocytémie massive (100 0/0) au moment de la délivrance est responsable de bien des hémorragies qui se produisent à ce moment; au contraire la production entre le 6^e et le 11^e jour d'une quantité exagérée de cladocytes et surtout leur agglutination massive est un signe prémonitoire de la phlébite des accouchées, qu'un traitement prophylactique doit pouvoir éviter. Une remarque semblable s'impose en ce qui concerne les fibromes utérins : dans ce cas l'équilibre thrombocytaire inversé en faveur des hyménocytes avant l'opération subit un retour à la normale dans les heures qui suivent celle-ci, et au 6^e jour on voit se produire une hypercladocytose qui annonce la phlébite et permet de l'éviter (Lévy-Solal, Sureau et Dreyfuss).

D'après les recherches modernes (Tzanck et ses élèves), l'équilibre thrombocytaire se modifie avec l'acidité du milieu. Chaque fois que le pourcentage des hyménocytes est supérieur à la normale, on constate que le milieu plasmatique tend à augmenter son alcalinité; au contraire, en acidifiant le milieu (par une injection de sérum isotomique carbo-glyco-lactique de pH5), l'équilibre s'inverse en faveur des cladocytes.

Les cladocytes s'agglutinent beaucoup plus facilement que les hyménocytes (phénomène dû probablement à leur plus petite tension superficielle et à leur charge électrique négative plus faible). Donc, il est important de préciser les modifications qualitatives

des thrombocytes pour instituer un traitement acidifiant lorsqu'on veut augmenter la coagulubilité sanguine ou au contraire un traitement alcalinisant lorsqu'on veut éviter la formation de phlébites et les conséquences d'une hypercoagulubilité du sang (Dreyfuss, S. Jacob, Jugand).

Etude quantitative des plaquettes

On a beaucoup étudié la diminution du nombre des plaquettes et ses conséquences (Naegeli, Frank, Tzanck et ses élèves, Benhamou), mais, seule compte une énorme diminution des plaquettes; une thrombopénie « relative » est sans intérêt, parce que sans action sur l'hémostase. Il convient de n'attacher d'intérêt qu'à une chute du taux des plaquettes au-dessous de 50.000 par mmc maximum.

Le taux des plaquettes peut subir des modifications numériques dans des états physiologiques et pathologiques très variables.

Le taux des plaquettes diminue plusieurs heures avant le début des règles et se maintient sur un taux bas (230-250.000) pendant 2-3 jours; ensuite seulement il remonte et revient à la normale à la fin des règles (Benhamou et Nouchy, Grott et Galinowski).

Pendant la grossesse, le chiffre des plaquettes augmente et atteint 5-600.000 par mmc; ce taux se maintient jusqu'au terme. Pendant le travail, le chiffre diminue brusquement et passe de 550.000 à 400.000; cette chute atteint son maximum immédiatement après la délivrance; le lendemain de l'accouchement,

le chiffre remonte assez rapidement pour osciller autour du taux normal jusqu'à la fin des lochies. A partir du 8^e ou 9^e jour, le chiffre redevient normal.

Benhamou et Nouchy, à la suite de travaux de Barcroft sur les animaux, supposent que l'augmentation du taux des plaquettes pendant la grossesse est dû à la diminution du volume de la rate qui normalement est un réservoir à plaquettes.

La dysovarie avec gros follicules atrésiques a probablement une forte influence sur le taux des plaquettes.

Hayem parlait de « la forme génitale » de la diathèse hémorragique. Brinck et Patrunski, à la suite de deux observations publiées dans le périodique *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, concluent que l'hyperovarie provoque une thrombopénie. Dans l'une de ces observation, il s'agit d'une jeune fille de 14 ans qui, à la suite d'oreillons, qui probablement ont provoqué une ovarite, a présenté une hémorragie intestinale et vaginale, du purpura et des taches ecchymotiques avec un taux de plaquettes de 47.000 par mmc. La transfusion de sang de femme enceinte, l'injection d'extraits de corps jaune et l'irradiation de la rate ont guéri la malade. De même Grott et Galivowski, dans leur observation publiée dans *Le Sang*, n° 5, 1931, disent que l'injection de corps jaune est à essayer dans la thrombopénie.

Ces auteurs supposent que le corps jaune, ainsi que le sang de femme enceinte, donne une poussée vers le développement hormonal normal de l'ovaire.

CHAPITRE II

LA THROMBOPENIE AU POINT DE VUE CLINIQUE

D'après ce qui précède, nous voyons que le taux des plaquettes varie suivant l'état physiologique de l'organisme; nous pouvons donc concevoir que dans certains cas il y a exagération du phénomène physiologique, une exagération qui devient pathologique. Cette exagération peut se faire soit dans le sens d'augmentation, soit dans le sens de diminution du taux des plaquettes. Dans le cas qui nous intéresse, elle se fait dans le sens de la diminution et aboutit à la thrombopénie aiguë.

La thrombopénie aiguë est-elle un processus aigu de la thrombopénie chronique ou essentielle? Est-elle une maladie spécifique et indépendante? C'est une question qui a soulevé beaucoup de discussions et malheureusement n'est pas encore résolue (Naegeli, Hayem, Frank, Tzanck et ses élèves). Nous allons donner les caractères essentiels de la thrombopénie chronique et aiguë.

La thrombopénie chronique ou essentielle

Cette affection, désignée en France sous le nom d'hémogénie (ou du moins une partie de cette affection), connue dans les pays de langue allemande sous le nom de la maladie de Wehrloff, a reçu depuis très longtemps une excellente description d'Hayem qui la désignait sous le nom de *purpura chronique récidivant*.

La thrombopénie essentielle est une maladie congénitale (certains ajoutent héréditaire), frappe également les deux sexes mais elle est environ deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'affection débute généralement au cours de la seconde enfance, vers l'âge de 6-8 ans. Tantôt c'est sans cause apparente que l'enfant présente de brusques accidents hémorragiques, qui sont toutefois rarement capables de mettre sa vie en danger; purpura, épistaxis sont les manifestations les plus fréquentes. Tantôt une cause provocatrice peut être décelée, telle l'administration d'un médicament, d'un sérum thérapeutique. Assez souvent aussi un traumatisme aura déterminé des ecchymoses et à la suite de ces premières ecchymoses se déroulera une séquelle, souvent fort longue, de nouvelles manifestations hémorragiques. A partir de ce moment, les hémorragies vont se répéter tantôt subintrantes, tantôt laissant entre elles d'assez grands intervalles libres. Chez la femme, les règles sont très abondantes, les accouchements sont marqués de phénomènes hémorragiques; au moment de la ménopause il n'est pas rare d'observer un redoublement des accidents. Ce sont de beaucoup ces

hémorragies qui sont le plus abondantes. C'est pourquoi le purpura hémorragique récidivant est infiniment plus redoutable chez la femme que chez l'homme.

L'évolution de la maladie montre des hémorragies spontanées et provoquées. Les hémorragies spontanées surviennent sous une influence quelconque et peuvent être relativement espacées. Chez la femme, le cycle menstruel les ramène régulièrement. Les hémorragies provoquées le sont par traumatismes insignifiants : le brossage des dents, un mouchage un peu violent provoque des hémorragies longues à se tarir. La peau est couverte d'ecchymoses dont le sujet n'a pas ressenti le traumatisme générateur.

A l'examen hématologique, on trouve une thrombopénie importante (souvent inférieure à 30.000 par mmc au moment des hémorragies), environ 30 0/0 de mégathrombocytes, le reste est constitué généralement d'éléments présentant divers signes de dégénérescence. Le signe du lacet est positif, le temps de saignement est toujours allongé, il y a absence de retraction du caillot, la coagulation est normale.

La thrombopénie aiguë

La nature de la thrombopénie aiguë n'est pas encore entièrement élucidée, mais d'après les observations de Naegeli, Tzanck, Sureau et A. Dreyfuss, pour ne citer que quelques auteurs qui tendent à distinguer la thrombopénie aiguë de la thrombopénie chronique, la dernière serait congénitale, tandis que

la première serait de nature réactionnelle : le réactogène, c'est-à-dire la cause provocatrice pouvant être soit une infection (« infection-réactogène » de Fiessinger), soit un toxique, mais souvent alors à une dose infra-toxique, soit un produit non toxique, voire une circonstance physique (froid) ou physiologique (grossesse).

Les circonstances d'apparition de la thrombopénie aiguë sont extrêmement variables. Quelquefois elle apparaît comme un accident de la chimiothérapie au début d'une cure bismuthique et en particulier de l'iodo-quinatate de bismuth, dans d'autres cas l'absorption de IK la provoquera. Les infections peuvent jouer le rôle du réactogène et en particulier la tuberculose. Enfin il est des cas où on ne trouve pas d'antécédents aussi nets mais où la thrombopénie hémorragique s'est produite brusquement au moment des règles; elle serait alors l'exagération à l'extrême d'un phénomène physiologique, la très faible thrombopénie prémenstruelle. La grossesse peut être aussi le facteur déterminant d'une thrombopénie aiguë.

A part ces cas où le réactogène peut être décelé ou soupçonné, il en est d'autres absolument semblables cliniquement, où on ne peut rien trouver de précis, si ce n'est qu'une véritable diathèse réactionnelle attestée par l'existence de syndromes pathologiques de même valeur portant sur les appareils les plus divers; il s'agit sans doute alors d'un agent trop banal pour que son rôle puisse être soupçonné : le froid, l'orthostatisme, etc... Dans ce cas, les phénomènes cliniques contemporains du purpura peuvent donner à l'en-

semble une apparence très semblable au purpura rhumatoïde, que Glanzman appelait d'une façon imagée : purpura anaphylactoïde (voir obs. III).

Le début est généralement brutal et se fait par une hémorragie de localisation quelconque : épistaxis, hémoptysie, moelena, métrorragies. Très rapidement le syndrome de purpura hémorragique est au complet. L'état général est touché et il existe souvent une pâleur et une asthénie remarquables. La température peut être normale mais la fièvre est possible; elle devrait faire soupçonner un reactogène tuberculeux. L'examen clinique est presque entièrement négatif.

L'examen hématologique décèle une thrombopénie qui peut être considérable. La chute des plaquettes peut amener leur taux au voisinage de zéro. Qualitativement elles sont souvent normales.

L'évolution est variable; dans de très nombreux cas la guérison s'observe en quelques semaines. Les hémorragies s'espacent, le taux des plaquettes s'élève progressivement et en quelques semaines il est de nouveau normal. Parfois, au contraire, les hémorragies se répètent et mettent, enfin, la vie en danger.

Dans les cas guéris, il faut redouter la récurrence qui se produit soit sans cause apparente, soit par la répétition de circonstances provocatrices : grossesse, infection banale, froid, etc.

D'après la description qui précède, la thrombopénie essentielle est une maladie congénitale, familiale sinon héréditaire, évoluant lentement, accompagnée d'un taux de plaquettes toujours bas, tandis que la thrombopénie aiguë est une affection acquise à l'ori-

gine de laquelle peuvent se trouver des infections très variées et en particulier la tuberculose, mais aussi sinon des intoxications variées, du moins des processus de nature réactionnelle que Tzanck a si judicieusement nommés « des réactions d'intolérance ». Ici le taux de plaquettes reste bas pendant quelque temps, mais finit par se relever.

La splénectomie est aujourd'hui admise par la grande majorité des auteurs comme le traitement quasi spécifique de la thrombopénie chronique (Kaznelson).

Certains auteurs préfèrent l'irradiation de la rate ou du moins conseillent l'irradiation de la rate avant l'intervention chirurgicale (Max Levy et L. Galy). Notons que d'après une statistique de Vaughan (de l'année 1939), sur 45 splénectomies pour thrombopénie chronique, il y avait seulement 25 cas avec bons résultats.

Il en est tout autrement lorsqu'il s'agit du traitement de la thrombopénie aiguë. La thrombopénie aiguë, qui est une maladie passagère, ne saurait pas être une indication de la splénectomie qui est aujourd'hui encore une intervention très grave. La splénectomie a aujourd'hui une proportion immédiate d'issue mortelle de 7 0/0 (Vaughan). D'après une statistique de Eliason et Ferguson, la mortalité est de 34,2 0/0 pour les cas aigus et de 7,1 0/0 pour les cas chroniques.

La splénectomie est un moyen de thérapeutique très radical pour une maladie aussi bénigne que la

thrombopénie aiguë; d'ailleurs elle n'est guère efficace ici (Tzanck et ses élèves).

Le traitement par la transfusion de sang frais a donné des mauvais résultats : les hémorragies continuent, il y a des phénomènes de choc (A. Dreyfuss).

Le traitement efficace de la thrompénie aiguë est la perfusion de sang conservé âgé de dix jours. Notre conclusion est confirmée par les trois observations suivantes.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Observation N° 1

Mme L..., 30 ans, vient consulter à la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine pour des ecchymoses généralisées, des épistaxis et surtout d'abondantes métrorragies. Le début des accidents remonte au 5^e mois de la 4^e grossesse de cette malade, c'est-à-dire qu'auparavant, la malade était parfaitement bien portante et n'avait jamais présenté la moindre tendance hémorragique. A l'occasion d'une extraction dentaire, ayant donné lieu à une hémorragie abondante, on a pratiqué un examen de sang et on a trouvé un temps de coagulation de 22 minutes et un temps de saignement que l'on a dû arrêter au bout d'une heure 10 minutes. A ce moment, le médecin qui a été consulté n'a pas pratiqué de numération des plaquettes. Jusqu'au moment de l'accouchement, la malade n'a présenté

que des taches purpuriques. L'accouchement s'est déroulé normalement, mais l'utérus s'est mal rétracté, elle a saigné beaucoup au moment de la délivrance. Les suites de couches ont été hémorragiques et elle a présenté des épistaxis jusqu'au moment où elle vient consulter. La malade avait 80 0/0 d'hémoglobine au moment de son accouchement. Elle a été traitée par des extraits de plaquettes, de l'hypophyse postérieure, du tartrate d'ergotamine, elle a observé la disparition des épistaxis, par contre de nombreuses poussées de purpura de façon presque sub-intrançe.

La malade, qui est examinée dans le service dix-huit jours après son accouchement, est pâle, les téguments sont couverts de taches purpuriques. L'examen hématologique fait découvrir une anémie légère (globules rouges 5.500.000, hémoglobine 79 0/0, globules blancs 12.500, équilibre leucocytaire normal). Fait important : il est impossible de découvrir, tant sur les frottis que dans le liquide de la cellule de Malassez, l'existence d'une seule plaquette. On conseille de pratiquer une transfusion de 250 cmc de sang frais, l'injection de lutéine, puis d'acétate de testotérone. 13 jours après, malgré la mise en œuvre de ces diverses thérapeutiques, les métrorragies ont augmenté et deviennent franchement inquiétantes. On fait alors entrer la malade dans le service et on lui injecte, en perfusion, 250 cmc de sang âgé de 10 jours. Dès le lendemain, les métrorragies cessent, et les jours suivants, le purpura s'atténue. Cependant les examens hématologiques, pratiqués tous les deux jours, montrent toujours l'absence de plaquettes. Pendant trois

semaines, la malade ne présente pas d'hémorragies. Au bout de ce temps, les règles de la malade reviennent, mais ne s'arrêtent plus. Nouvel examen de sang qui montre l'absence quasi totale de plaquettes : 5 plaquettes sur 40 champs microscopiques, ce qui correspond à peu près à 5.000 plaquettes par mmc. Le 5^e jour des règles, nouvelle instillation de 250 cmc. de sang conservé âgé de 10 jours, le surlendemain arrêt des règles, la malade quitte l'hôpital. 3 semaines après, retour des mêmes phénomènes, toujours environ 5.000 plaquettes par mmc (et la thrombopénie avait persisté pendant tous le temps inter-menstruel), une nouvelle transfusion de 250 cmc. de sang de 10 jours arrête encore une fois l'hémorragie. Peut-être si la thrombopénie se maintient y aura-t-il lieu d'envisager une castration au moins temporaire par la radiothérapie.

A la fin du séjour de la malade à l'hôpital, on lui avait fait un curettage pour un polype utérin; ce curettage a provoqué une hémorragie abondante qui s'est arrêtée après une transfusion de sang conservé âgé de dix jours.

Observation N° 2

Mlle B..., 18 ans. Depuis 6 mois, les règles de la malade se prolongent sur tout l'espace inter-menstruel. On a pensé d'abord à une cause locale, à un avortement provoqué, et on a pratiqué un curettage. On a mis en œuvre ensuite les différents hémostatiques classiques sans aucun succès, on a pratiqué cinq

transfusions de 400 grs chacune avec du sang frais; non seulement les hémorragies ne se sont pas arrêtées, mais elles ont plutôt redoublé d'intensité. L'examen hématologique montre le tableau sanguin suivant :

Globules rouges, 1.750.000,
hémoglobine, 40 0/0,
globules blancs, 8.000,
équilibre leucocytaire normal,
absence totale de plaquettes sur les frottis,
temps de coagulation normal,
signe du lacet fortement positif.

Devant la gravité de l'état général, on décide de pratiquer une perfusion de 2 litres de sang âgé de 10 jours. Vers la fin de la perfusion, les métrorragies cessent, et ne récidivent pas pendant 6 jours, *ce qui ne s'était pas encore vu depuis plusieurs mois*; mais à ce moment, elles reprennent, accompagnées toutefois de divers symptômes, qui font penser à la malade au retour de ses règles normales, que la date même lui faisait prévoir. Ses règles durent 5 jours et s'arrêtent spontanément. Un nouvel examen de sang pratiqué alors donne les résultats suivants :

globules rouges, 3.240.000,
hémoglobine, 75 0/0,
globules blancs, 5.100,
absence totale de plaquettes.

Une semaine plus tard, nouvel examen de sang, qui montre :

globules rouges, 3.850.000,

hémoglobine, 78 0/0,
globules blancs, 4.800,
plaquettes, 4.000 (environ),

avec la formule d'équilibre thrombocytaire suivante :

thrombocytoblastes, 10 0/0,
cladocytes, 5 0/0,
hyménocytes, 85 0/0.

Les règles suivantes surviennent à la date normale, mais sont extraordinairement abondantes et au bout de 5 jours la malade est dans un état d'anémie inquiétant. Elle présente un signe du lacet très positif. On décide une nouvelle perfusion d'un litre de sang âgé de 10 jours. Dès le lendemain, les règles s'arrêtent, le signe du lacet est redevenu négatif, l'hémogramme donne les chiffres ci-après :

globules rouges, 4.400.000,
hémoglobine, 95 0/0,
globules blancs, 8.500,
plaquettes, 20.000,

avec la formule d'équilibre :

thrombocytoblastes, 6 0/0,
cladocytes, 52 0/0,
hyménocytes, 42 0/0.

Les mois suivants, les règles se passent normalement, mais on ne revoit pas la malade et on ne peut pratiquer d'examen du sang. Quatre mois après le début du traitement, la malade a repris une activité normale, l'état du sang s'est heureusement modifié, on trouve les chiffres :

globules rouges, 4.320.000,
hémoglobine, 82 0/0,
globules blancs, 5.200,
plaquettes, 40.000,

avec l'équilibre :

thrombocytoblastes, 25 0/0,
cladocytes, 0,
hyménocytes, 75 0/0,
le signe du lacet est négatif.

Observation N° 3

Mme S..., 33 ans. Le début des troubles que présente la malade s'est effectué par une angine fébrile, sans langue décapillée, mais treize jours après laquelle on a observé une desquamation généralisée qui a fait penser à la possibilité d'une scarlatine. Il faut noter toutefois que la malade a déjà été atteinte d'une scarlatine à l'âge de 13 ans. En même temps que cette desquamation, la malade présente des douleurs articulaires discrètes, un peu de sub-ictère, et on observe des taches purpuriques et même des ecchymoses importantes au niveau des membres inférieurs. Les jours suivants, on observe des épistaxis récidivantes, de très importantes gingivorragies, et de petites hémoptysies qui inquiètent la malade car à l'âge de 15 ans, on aurait soupçonné chez elle une atteinte tuberculeuse, sans qu'à vrai dire on n'ait jamais trouvé de bacilles de Koch dans les crachats. Tous les symptômes hémorragiques redoublent au moment où apparaissent les règles de la malade, qui sont anor-

malement importantes et prolongées. On met en œuvre la thérapeutique anti-hémorragique classique et on pratique *plusieurs transfusions de sang frais*, sans aucun succès. L'état sanguin à ce moment est le suivant :

globules rouges, 3.850.000,
hémoglobine, 60 0/0,
globules blancs, 3.800,
plaquettes, environ 4.000,
temps de saignement, 5',
temps de coagulation, 6'.

On fait subir à la malade une transfusion de 250 gr. de sang vieux de 10 jours, en instillation goutte à goutte, les hémorragies cessent le lendemain, 8 jours après, un nouvel examen de sang nous montre les chiffres :

globules rouges, 4.050.000,
hémoglobine, 85 0/0,
globulés blancs, 4.200,
plaquettes, environ 4.000.

On pratique une ponction sternale qui donne des chiffres normaux.

On revoit la malade trois semaines après, au moment de ses règles qui se déroulent d'une façon parfaitement normale, les accidents hémorragiques ont disparu, il y a maintenant 50.000 plaquettes, avec l'équilibre thrombocytaire suivant :

thrombocytoblastes, 22 0/0,
cladocytes, 49 0/0,
hyménocytes, 29 0/0.

Pendant plusieurs mois, la malade reste guérie, puis elle revient avec une rechute de tous les phénomènes, et en particulier, des taches ecchymotiques et d'abondantes hémorragies utérines qui durent depuis 9 jours.

On pratique immédiatement une instillation de 250 cmc. de sang âgé de 10 jours, l'hémorragie utérine s'arrête aussitôt; aucune nouvelle tache purpurine n'apparaît, les anciennes disparaissent, mais le taux des plaquettes reste à peu près nul dans le sang.

CHAPITRE IV

LE TRAITEMENT DE LA THROMBOPENIE AIGUE

On voit que toutes les thérapeutiques qui ont été essayées chez ces malades ont échoué, à l'exception d'une seule, la transfusion de sang conservé âgé de dix jours. Les malades ont reçu du sang frais qui est resté inefficace; l'une d'elles a été traitée par de l'extrait de plaquettes qui est resté sans effet.

Le sang conservé est un médicament différent du sang frais et qui possède des indications particulières. Pendant les premiers jours de sa conservation, le sang subit de profondes modifications. Retenons deux de ces modifications qui nous semblent être les plus importantes ici. Ce sont la lyse des plaquettes et successivement des leucocytes, d'une part, et, d'autre part, la baisse du pH et l'augmentation de l'acide lactique dans le sang conservé. Tzanck et A. Dreyfuss ont démontré que la destruction des plaquettes est assez rapide dans le sang conservé : vers le 4^e jour

de sa conservation il ne reste à peu près plus aucun de ces éléments intacts au point de vue morphologique. Cependant cette destruction de la morphologie n'entraîne pas par lui-même la lyse complète de l'élément, c'est-à-dire la perte de son autonomie et la mise en liberté des produits qu'il contient. Cette lyse est postérieure à la destruction des affinités tinctoriales. Sans pouvoir fixer la date exacte de cette lyse, on peut penser qu'elle s'effectue entre le 6^e et le 8^e jour. Mais les éléments mis en liberté sont encore des édifices relativement complexes, en particulier les éléments thromboplastiques proprement dits, sont encore enrobés au sein d'une architecture relativement délicate d'ensemble protéido-lipidique. Vers le 10^e jour, la lyse se produit et les ferments thromboplastiques sont pour ainsi dire à nus dans le plasma. Ultérieurement, le processus de désintégration porte sur les ferments eux-mêmes, leur activité diminue, puis cesse complètement, ce qui a lieu aux environs du 15^e jour. A ce moment, le sang conservé ne paraît avoir autre activité que celle qui est due aux hématies qu'il contient encore.

Cette période, qui va du 8^e au 15^e jour paraît donc privilégiée au point de vue de l'activité fermentative du sang conservé. C'est ce qui ressort des travaux de l'Ecole russe et des recherches des Yougoslaves. Tzanck et ses élèves ont insisté également sur ce point, lors du II^e Congrès International de la Transfusion Sanguine.

La baisse du pH et l'augmentation du taux de l'acide lactique constituent le second fait capital au

point de vue de l'action hémostatique du sang conservé. Nous avons dit au chapitre de « l'étude qualitative des thrombocytes » que la baisse du pH favorisait l'agglutination des thrombocytes, ou du moins leur transformation en la forme la plus facilement agglutinable, les cladocytes. Il est démontré de même que la coagulation ne se fait qu'en milieu acide et que la modification de l'équilibre acide du sang est attribuable à l'augmentation de l'acide lactique par glycolyse.

La coexistence de ces deux faits, baisse du pH et lyse des thrombocytes, concourt donc à rendre plus efficace l'action thromboplastique du sang conservé. Dans le sang frais, les éléments sont contenus dans les plaquettes qui sont des édifices fermés, par conséquent les ferments agissent peu ou point. Dans le sang conservé les ferments sont libérés, ils sont, si l'on peut dire, en « solution » et ce qui plus que tout est favorable à leur action en « solution » acide.

La date de dix jours est celle où la « solution » est complète et où cette « solution » n'a pas encore eu le temps de subir d'altération. Ce sont ces altérations si rapides qui expliquent pourquoi les extraits de plaquettes, théoriquement parfaits, sont en réalité inefficaces.

CONCLUSIONS

I. — Le rôle des plaquettes dans l'hémostase est commandé en particulier par deux conditions : leur nombre, leur valeur physiologique. Ne nous occupons que de la première, nous voyons que ce nombre varie dans de grandes proportions physiologiquement et pathologiquement. Parmi les facteurs entraînant une thrombopénie nous remarquons surtout les modifications du cycle génital chez la femme.

II. — La thrombopénie proprement dite n'est qu'un symptôme; ce symptôme peut être stable, permanent comme dans la thrombopénie essentielle, il peut être transitoire apparaissant rapidement, disparaissant de même c'est une autre maladie : la thrombopénie aiguë; celle-ci paraît être de nature réactionnelle, étant donné ce que nous avons dit plus haut, nous ne nous étonnons pas de voir figurer parmi ces causes déterminantes les plus ordinaires, la menstruation et la gravidité, mais le rôle d'infection comme la tuberculose doit également être retenu.

III. — Nous rapportons trois observations de malades atteintes de thrombopénie aiguë (Soc. fran. d'Hématologie. La séance du 5 novembre 1939).

IV. — Nous voyons que le traitement de cette affection doit, autant que possible, s'inspirer de son caractère aigu et transitoire, c'est pourquoi, s'il pouvait être possible de doubler le cap dangereux sans recourir à des mesures aussi radicales que la splénectomie, il faudrait le faire.

V. — Le sang conservé âgé de dix jours paraît exercer une action efficace contre les hémorragies dues à la thrombopénie. Parmi les facteurs capables d'expliquer cette action, nous pensons qu'il y a lieu d'en retenir deux : la lyse des plaquettes et l'acidité du sang conservé.

Vu : le Président de la thèse,

Lévy-Solal.

Vu : le Doyen.

Tiffeneau.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

A. — Les plaquettes.

- TZANCK (Arnault) et DREYFUSS (André). — *Le Sang*,
Tome XI, n° 6, 1937.
DREYFUSS (André), JACOB (Simone), JUGAND (Jean). —
C. r. Soc. Biol. Paris 460 (1938). — C. r. Soc.
Biol. Paris 500 (1938).
DREYFUSS (André). — *Revista de hematologia*, Mexico
1939 XXI.

B. — Le cycle menstruel et les thrombocytes.

- BENHAMOU et NOUCHY. — C. r. Soc. Biol. Paris 100 (1930).
— *Gynécologie et Obst.* (1932).
BLAND, FIRST et GOLDSTEIN. — *American Journal of
Obstetrics and Gynecology*.
BRINK et PATRUNSKY. — *Deutsche Medizinische Wo-
chenschrift* (1937).
HOROVITZ. — *Z. Exper. Med.* 57 (1927).
KATO. — *Zeitblatt fuer Gynaekologie* (1933).
LÉVY-SOLAL, SUREAU (M.) et DREYFUSS (A.). — *Le Sang*,
n° 8 (1938).

C. — La grossesse et les thrombocytes.

EUFINGER et KNOBLACH. — *Archiven fuer Gynaekologie* 149.

GROTT et GALINOWSKY. — *Le Sang*, n° 5 (1931).

BREDA. — *Zeitblatt f. Gynaek.* 3 (1930).

FRANKE et HORWITZ. — *Zeitschrift fuer Geburtshilfe* 103 (1932).

LEHFELDT. — *Zbl. f. Gynaek.* 52 (1928).

BROWN et ELLIOT. — *Journal of American Med. Association* 107 (1936).

D. — Les hormones sexuelles et les thrombocytes.

BANKOW. — *Beitraege zur Pathologischen Anatomie* 88 (1931).

MURAO. — *Fol. Endoc. Jap.* 6 (1931).

E. — La thrombopénie chronique et aiguë.

NAEGELI. — *Blutkrankheiten und blutdiagnostic.*

TZANCK (Arnault) et DREYFUSS (A.). — *Hématologie du Praticien* (1939).

TZANCK (A.), SUREAU (M.) et DREYFUSS (A.). — *Soc. franç. d'Hématologie* (5 nov. 1939).

F. — La transfusion et la thrombopénie.

KATO. — *J. of Oriental Medicine*, 17 (1932).

KRASSE. — *Wiener Archiven fuer innerer, Med.* 14 (1927).

RHEIDORF-WALTER. — *Zeitschrift fuer experimentale Medizine* 87 (1933).

G. — **La splénectomie et la thrombopénie.**

LÉVY (M.) et GALY (L.). — *La Presse Médicale* 1420 (1939).

VAUGHAN. — *Le Sang* (1939).

ELIASON et FENGUSON. — *Le Sang* N° 6 (1934).